

**Marek Hartleb**

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Encefalopatia wątrobowa u chorych z marskością wątroby

Hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis

STRESZCZENIE

Encefalopatia wątrobowa (HE) jest jednym z powikłań marskości wątroby, występującym w późnym okresie tej choroby. Powikłanie to stanowi zespół potencjalnie odwracalnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, wynikających z upośledzonej zdolności usuwania z krwi amoniaku i innych produktów przemian związków azotowych. Klinicznie jawna i subkliniczna (minimalna) HE stanowi ciągle spektrum zaburzeń kognitywnych, których na razie nie można ocenić za pomocą pojedynczego testu diagnostycznego. Klinicznie jawną HE klasyfikuje się według 4-stopniowej skali West Haven. Testy psychometryczne (zwłaszcza PHES) oraz badania neurofizjologiczne, jak test krytycznej częstotliwości migotania lub komputerowy test hamowania neuronalnego (ICT) mogą być wykorzystane do rozpoznania minimal-

nej HE, która wiąże się z upośledzeniem przedłużonej koncentracji uwagi i koordynacji wzrokowo-motorycznej oraz spowolnieniem procesów myślowych. Leczenie pozaszpitalne HE jest ukierunkowane na prewencję nawrotu HE, natomiast leczenie szpitalne koncentruje się na terapii podtrzymującej funkcje życiowe oraz eliminacji czynników wyzwalających HE. W obu okolicznościach lekami z wyboru z racji dobrej tolerancji są syntetyczny dwucukier (laktuloza lub laktytol) i antybiotyki (ryfaksymina). Lekami drugiej linii są L-asparaginian L-ornityny, probiotyki, akarboza, benzoates sodu, sole cynku oraz dieta wzbogacona w aminokwasy o rozgałęzionym łańcuchu.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 106–122**Słowa kluczowe: encefalopatia wątrobowa, marskość wątroby, minimalna encefalopatia wątrobowa, testy diagnostyczne, leczenie**

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy (HE) is one of complications of liver cirrhosis occurring in late stage of this disease. This complication is a syndrome of potentially reversible neuropsychiatric disorders resulting from impaired hepatic ability to clear the blood from ammonia and other nitrogen products. Clinically overt and minimal HE form a continuum of cognitive change that cannot be assessed by use of a single diagnostic test. Overt HE is scored with 4-stage West-Haven scale. Psychometric tests (especially PHES) and neurophysiological tests such as critical flicker frequency and computerized inhibitory control test (ICT) are helpful in disclosing minimal HE, which is associated with attention deficits, impaired

visuo-motor coordination and slowing of mental processing. Out-patient therapy is aimed to prevent recurrences of HE, and hospital management is concentrated on supportive care and precipitating factor reversal. In both circumstances a synthetic disaccharide (lactulose or lactitol) and antibiotic (rifaximin) is therapy of choice due to its satisfactory tolerance and low costs. To the second-line treatment belong: L-aspartate L-ornithine, probiotics, acarbose, sodium benzoate, zinc salts and branched-chain amino acids.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 106–122**Key-words: hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, minimal hepatic encephalopathy, diagnostic tests, treatment****Adres do korespondencji:**Prof. dr hab. n. med.
Marek HartlebKlinika Gastroenterologii
i Hepatologii SUM
ul. Medyków 14
40–752 Katowicee-mail: mhartleb@sum.edu.pl**WSTĘP**

Encefalopatia wątrobowa (HE, *hepatic encephalopathy*) stanowi zespół potencjalnie

odwracalnych zaburzeń neuropsychiatrycznych u chorych z niewydolnością wątroby, wynikających z upośledzonej zdolności usuwania z krwi amoniaku i innych produktów

Tabela 1. Choroby wymagające różnicowania z przewlekłą encefalopatią wątrobową

Choroba	Komentarz
Hipoglikemia	Częste powikłanie ONW, rzadziej występuje w marskości wątroby, pacjent jest zwykle pobudzony, wykrycie możliwe dzięki częstym pomiarom glikemii
Ostra niewydolność wątroby (ONW)	Występuje najczęściej po lekach (acetaminofen, NLPZ, antybiotyki, zioła) Typową cechą jest obrzęk mózgu
Zatrucia	Alkohol, grzyby, leki narkotyczne, psychotropowe, przeciwdepresyjne sedatywne lub nasenne (barbiturany, benzodiazepiny)
Choroba alkoholowa	Encefalopatia Wernickego Atrofia mózgu Należy wykluczyć krwaka podtwardówkowego (↑ ryzyko urazów)
Zmiany organiczne mózgu	Diagnoza na podstawie badań obrazujących (TK, MR) Guz, ropień, krwaki podtwardówkowy, udar niedokrwieny, udar krwotoczny, sarkoidoza
Śpiączka metaboliczna	Cukrzycowa, mocznicowa, przełom tarczycowy, przełom nadnerczowy
Choroby infekcyjne	Zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, posocznica
Choroba Wilsona	Typowe zmiany w obrazie MR, objawy pozapiramidowe, niskie stężenie osoczowe ceruloplazminy, duże wydalenie miedzi przez nerki
Zespół Crigglera-Najjara	Wysokie stężenie bilirubiny „pośredniej”

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; TK — tomografia komputerowa; MR — magnetyczny rezonans

przemian związków azotowych. Zaburzenia te mogą dotyczyć sfery intelektualnej, poznawczej, zmian osobowości lub niezdolności do przedłużonej koncentracji uwagi. Uzyskanie poprawy w zakresie funkcji wątroby jest zazwyczaj równoznaczne z regresją objawów HE, chociaż czasem zmiany neuropsychiatryczne mogą ulegać utrwaleniu. Ze względu na brak swoistych testów diagnostycznych rozpoznanie HE wymaga wykluczenia zaburzeń neurologicznych i metabolicznych niezwiązanych z chorobą wątroby (tab. 1). W szczególnych przypadkach objawy HE mogą wystąpić u pacjentów bez choroby wątroby, lecz z obecnością dużego, wrotno-systemowego przecieku krwi (np. wrodzony shunt naczyniowy). W takich sytuacjach preferowanym określeniem jest „encefalopatia wrotna”. HE jest powikłaniem marskości wątroby, które pojawia się w późnym okresie historii naturalnej tej choroby, stąd jest związane z około 50-procentową jednoroczną śmiertelnością.

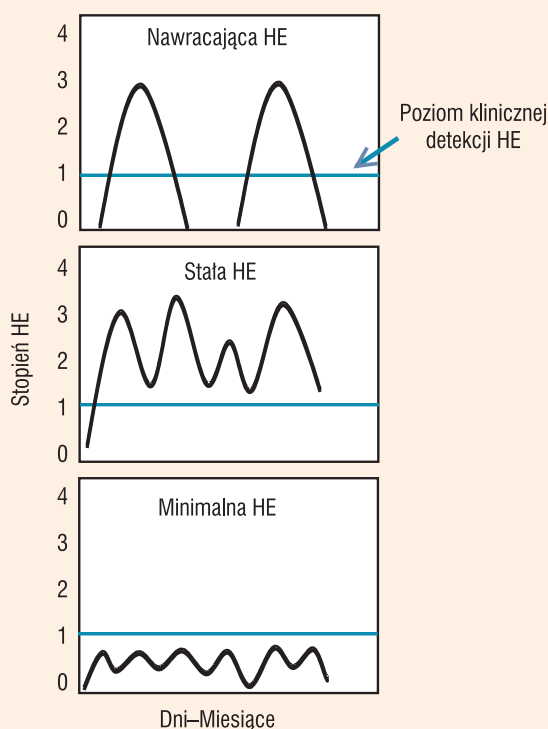
EPIDEMIOLOGIA

Wyniki badań kohortowych wskazują, że roczne ryzyko rozwoju klinicznie jawnej HE u chorych z niewyrównaną marskością wątroby waha się od 2% do 20% [1]. Ryzyko to jest więc zbliżone do częstości występowania innych powikłań marskości wątroby, jak krwawienie

żylakowe, zespół wątrobowo-nerkowy, wodobrzusze, obrzęki obwodowe lub dekompenacja metaboliczna wątroby. Pojawienie się HE najczęściej świadczy o zaawansowanej marskości i jest jednym z objawów nakazujących rozważenie pilnego przeszczepienia wątroby. Etiologia marskości wątroby nie ma wpływu na ryzyko rozwoju HE. Z racji geograficznego zróżnicowania czynników etiologicznych przewlekłych chorób wątroby w Europie i USA encefalopatia ma najczęściej związek z alkoholową chorobą wątroby, a w krajach azjatyckich z etiologią wirusową.

KLASYFIKACJA

Według zaleceń grupy ekspertów skupionych w Working Group on Hepatic Encephalopathy wyróżnia się 3 podtypy HE: występującą w ostrej niewydolności wątroby (typ A), będącą następstwem wrotno-systemowego przecieku krwi bez uszkodzenia wątroby (typ B) lub konsekwencją marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego (typ C) [2]. Istnieje wiele podobieństw między HE w przebiegu marskości i ostrej niewydolności wątroby, jednak w tej ostatniej najważniejszym czynnikiem patogenetycznym jest obrzęk mózgu. Tematem niniejszego opracowania jest HE typu C, której przyczyną jest zarówno niewydolność wątroby, jak i wrotno-systemowy przeciek krwi.



Rycina 1. Podział encefalopatii wątrobowej (HE) ze względu na dynamikę i nasilenie objawów klinicznych

Ze względu na czas trwania objawów HE dzieli się na przewlekłą i nawracającą (ryc. 1). W pierwszym przypadku chorzy stale wykazują objawy encefalopatyczne, a w drugim są od nich wolni w przerwach między epizodami HE. Przyczynami pojawiania się kolejnych epizodów HE są zaparcia, biegunka, krwawienie żylakowe o małym nasileniu, leki moczopędne lub dieta bogatobiałkowa. Odrębną postacią jest minimalna HE (MHE), kiedy chory nie wykazuje uchwytanych zmian w badaniu psychologicznym i neurologicznym (postać subkliniczna). Wczesnym objawem HE jest odwrócenie dziennie-nocnego rytmu czuwania z nocną bezsennością i zasypianiem w ciągu dnia. Schyłkowa HE oznacza stan śpiączki, której czynnikami wyzwalającymi są masywne krwawienie z przewodu pokarmowego, infekcja bakteryjna lub niewydolność nerek.

UWARUNKOWANIA PATOFIZJOLOGICZNE

Encefalopatia wątrobową jest nadal słabo poznaną jednostką chorobową, która obejmuje nieprawidłowości metaboliczne, obrzęk i atrofię mózgu, zaburzenia perfuzji lub kombinację tych wszystkich stanów. Aktualnie przeważa opinia, że HE jest przede wszystkim chorobą błon ko-

mórkowych, w której pojawiają się zaburzenia syntezy i wychwytu neuroprzekaźników, zmiany ekspresji receptorów dla tych neuroprzekaźników oraz aktywności enzymów błonowych.

Informacje o funkcjonowaniu mózgu w warunkach HE pochodzą prawie wyłącznie z badań na zwierzętach. W badaniach nad patogenezą HE istnieje kilka wątków, które wzajemnie się nie wykluczają i głównie dotyczą nadmiaru w krążeniu systemowym i mózgu neurotoksyn jelitowych, do których zalicza się amoniak, merkaptany, indole, fenole i kwasy tłuszczowe o krótkim łańcuchu węglowym C4–C8. Chociaż relacje między hiperamonemią i nasileniem HE nie mają charakteru liniowego, to uważa się, że synergistyczne działanie amoniaku z innymi toksynami jelitowymi może odpowiadać za większość objawów obserwowanych w HE.

Neurotoksyny

Najlepiej scharakteryzowana neurotoksyna to amoniak, którego stężenie we krwi tętniczej jest zwiększone u ponad 80% chorych z HE [3]. Rolę amoniaku w patogenezie HE potwierdza poprawa funkcji neuropsychiatrycznych po lekach zmniejszających stężenie tego związku we krwi. U chorych z marskością wątroby stężenie amoniaku we krwi nie koreluje jednak z nasileniem HE. Stężenie to bywa podwyższone u chorych bez objawów HE oraz może być prawidłowe u chorych z subkliniczną HE, co podkreśla znaczenie innych toksyn jelitowych. Ponadto w marskości wątroby stężenia amoniaku nie osiągają tak wysokich wartości jak w ostrej niewydolności wątroby.

Przewód pokarmowy jest głównym miejscem wytwarzania amoniaku, który po przeniknięciu przez barierę śluzówkową przedostaje się do krążenia, najpierw wrotnego, a później systemowego. W jelicie amoniak jest syntetyzowany na drodze bakteryjnej deaminacji aminokwasów pochodzących z trawienia białek dostarczonych z pożywieniem, a w mniejszym stopniu z przekształcania mocznika przez bakterie wyposażone w ureazę. Dodatkowym źródłem wytwarzania amoniaku są enterocyty, które syntetyzują ten związek z glutaminy. U wielu chorych z marskością wątroby stwierdza się przerost flory bakteryjnej jelita cienkiego, jednak konsekwencje kliniczne tego zjawiska nie są jeszcze znane. Podejrzewa się, że jelitowy przerost bakteryjny może uczestniczyć w patogenezie MHE (*minimal HE*) [4]. U pacjentów zakażonych *Helicobacter pylori* niewielką część hiperamonemii można przypisać amonia-

kowi wytwarzanemu przez bakterię żołądkową [5]. W warunkach fizjologicznych wątroba całkowicie oczyszcza krew wrotną z amoniaku, przekształcając go do glutaminy w tak zwanym cyklu mocznikowym. Największą aktywność w tym zakresie wykazują hepatocyty strefy obwodowej płacików wątrobowych. U chorych z marskością wątroby amoniak przedostaje się bez przeszkód do krążenia systemowego nie tylko ze względu na nieodwracalną utratę znacznej liczby hepatocytów, ale głównie z powodu zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych kolaterali wrotno-systemowych. Na hiperamonemię ma także wpływ zmniejszona masa mięśni szkieletowych, często występująca u chorych z marskością wątroby (mięśnie także biorą udział w eliminacji amoniaku).

Oksyndol jest metabolitem tryptofanu wytwarzanym przez bakterie jelitowe. Związek ten po przedostaniu się do krwi wykazuje właściwości sedatywne i może też powodować osłabienie mięśniowe, spadek ciśnienia tętniczego i śpiączkę [6]. Stężenia oksyndolu w badaniach u ludzi z klinicznie jawną HE są wyższe niż u chorych z marskością bez HE, a u tych ostatnich wyższe niż u osób zdrowych [7]. Poza tym stężenia amoniaku i indolu zwiększają się po implantacji wewnątrzwątrobowej protezy naczyniowej TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*).

W obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) amoniak jest odpowiedzialny nie tylko za obrzęk i inne zmiany morfologiczne astrocytów, ale także za zaburzenia neurotransmisyjne, upośledzenie funkcji mitochondrialnych i indukcję stresu oksydacyjnego. Poniżej omówiono najważniejsze konsekwencje zwiększonego stężenia amoniaku w OUN.

W mózgu amoniak przekształcany jest do glutaminy, a proces ten odbywa się w astrocytach, które posiadają syntetazę glutaminianową. W ten sposób astrocyty chronią neurony przed bezpośrednią neurotoksycznością amoniaku. Przewlekła ekspozycja astrocytów na amoniak sprawia, że w komórkach tych zachodzą przekształcenia morfologiczne typu Alzheimer II. Nadwyżka wewnątrzkomórkowej glutaminy jest odpowiedzialna za wzrost osmolarności cytoplazmy astrocytów, a co za tym idzie, ich obrzęk [8]. Przyczyną obrzęku astrocytów może być także pobudzenie przez amoniak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK, mitogen-activated protein kinase), która zwiększa napływ wody do komórki przez akwaporyny AQP-4 [9]. Obrzęk i dysfunkcja astrocytów są odpowiedzialne za

powstawanie zakłóceń neurotransmisyjnych na linii astrocyt–neuron i zaburzenia plastyczności synaptycznej. Mechanizmem chroniącym chorych z marskością wątroby przed zgonem z powodu obrzęku mózgu jest zdolność astrocytów do czynnego uwalniania mioinozytolu (przywroćenie prawidłowej osmolarności i objętości astrocytów). Mechanizm ten nie jest skuteczny u chorych z ostrą niewydolnością wątroby, ze względu na większą dynamikę narastania stężenia glutaminy (obrzęk mózgu). U chorych z marskością wątroby badania mózgu wykonane metodą protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego potwierdzają wzrost stężenia glutaminy i niedobór mioinozytolu w OUN [10].

W obrębie astrocytów glutamina jest transportowana z cytoplazmy do mitochondriów, gdzie za pośrednictwem glutaminazy jest metabolizowana do amoniaku i glutaminianu. Tak więc glutamina pochodząca z detoksykacji amoniaku pełni dla astrocytów rolę „konja trojańskiego” wprowadzającego do ich mitochondriów toksyczny amoniak [11]. Wysokie stężenie mitochondrialne amoniaku prowadzi do stresu oksydacyjnego z generowaniem wolnych rodników tlenowych i azotowych (w tym wysoce toksycznego nadtlenoazotynu). Szczególną wrażliwość na wolne rodniki wykazują neurony. Związki te są odpowiedzialne za nitrację tyrozyny w białkach enzymatycznych i receptorowych, w tym w syntazie glutaminy, receptory benzodiazepinowym (PTBR, *peripheral-type benzodiazepine receptors*) i kotransporterze sodowo-potasowo-chlorkowym (NKCC, *Na, K-ATPase, sodium-potassium-chloride cotransporter*). Poza tym amoniak i stres oksydacyjny obwinia się za uprzepuszczelnięcie mitochondriów za pośrednictwem indukcji białka MPT (*mitochondrial permeability transition*). Efektem tego zjawiska jest nie tylko utrata potencjału błonowego mitochondriów, ale także uwolnienie z nich jonów Ca^{2+} oraz białek. Konsekwencjami tych zjawisk są osmotyczny obrzęk macierzy mitochondrialnej i zahamowanie produkcji energii.

Amoniak obwinia się za zwiększoną syntezę 18-kDa nośnika białkowego, który jest odpowiedzialny za zwiększony wychwyt mózgowy cholesterolu oraz pobudzenie mózgowej syntezy neurosteroidów, pobudzających GABA-ergiczny układ hamujący. Pobudzający wpływ na mózgowy system GABA-ergiczny wywierają również syntetyzowane w wątrobie pregnenolon i progesteron [12]. Gromadzenie neurosteroidów w mózgu mogłoby odpowiadać za wiele objawów HE (zaburzenia motoryczne, zaburzenia świadomości).

domości), jednak ostatnie badania wskazują, że układ GABA-ergiczny nie jest w istotnym stopniu modyfikowany przez marskość wątroby [13].

Amoniak zaburza wychwyt zwrotny przez astrocyty glutaminianu uwalnianego w synapsach neuronalnych. Zjawisko to może wynikać ze zmniejszonej ekspresji transportera glutaminianowego GLT-1, a jego konsekwencją jest zaburzenie komunikacji między astrocytami i neuronami [14]. Całkowite stężenie glutaminianu w mózgu jest obniżone, co może wynikać z wyczerpania jego zasobów wskutek utylizacji tego związku podczas detoksykacji amoniaku. Nieznane jest patofizjologiczne znaczenie tego zjawiska — wiadomo jednak, że receptory glutaminowe są zaangażowane w wychwyt neuronalny potasu i neuroprzekaźników, a zmiany gęstości tych receptorów mogą mieć istotny wpływ na występowanie zaburzeń neuropsychiatrycznych. Zwiększone stężenie pozakomórkowe glutaminianu może z kolei pobudzać receptory NMDA (N-metylo-D-asparaginianowe), które pośredniczą w stymulacji neuronalnej syntetazy tlenu azotu (nNOS, *neural NO synthase*). Nadmiar tlenu azotu odpowiada za rozszerzenie naczyń mózgowych i czynne przekrwienie mózgu [15].

Warunkiem prawidłowego funkcjonowania mózgu jest stały dopływ do niego energii, a najważniejszymi substratami energetycznymi są glukoza i kreatyna. Badania eksperymentalne wskazują, że hiperamonemia zaburza mózgową utylizację glukozy, czego wynikiem jest zmniejszenie syntezy ATP (*adenosine-5'-triphosphate*) [16], jednak wlew z glukozy nie łagodzi objawów HE.

U chorych z HE występują zaburzenia transportu związków chemicznych przez barierę krw–mózg [17]. Przyczyny tego zjawiska upatruje się w hiperamonemii i obecności prozapalnych interleukin. Szczególne zainteresowanie dotyczy zwiększonej dostępności mózgu dla aminokwasów (AK), ponieważ jedne z nich są neuroprzekaźnikami (glutaminian, asparaginian, tauryna i glicyna), a inne (tyrozyna, fenyloalanina i tryptofan) prekursorami neuroprzekaźników, takich jak dopamina, noradrenalina lub serotonina. W badaniach potwierdzono, że wlew dożylny amoniaku zwiększa dostęp do mózgu tryptofanu [18]. U chorych z niewyrównaną marskością wątroby z obecną i nieobecną HE osoczowe i mózgowe stężenia aromatycznych AK są zwiększone, natomiast stężenia rozgałęzionych AK zmniejszone. Jedne i drugie AK korzystają z tych samych mechanizmów transportowych przez barierę

krw–mózg, a więc nadmiar aromatycznych AK w mózgu może być prostą konsekwencją niedoboru rozgałęzionych AK we krwi [19].

Hydroksylaza tyrozynowa jest kluczowym enzymem dla syntezy katecholaminergicznych neuroprzekaźników. Wysokie stężenie fenyloalaniny (aromatyczny AK) może hamować w mózgu aktywność tego enzymu, a tym samym zmniejszać syntezę dopaminy i noradrenaliny. W wyniku uruchomienia alternatywnych ścieżek metabolicznych syntetyzowane są z tyrozyny fałszywe neuroprzekaźniki do których należą tyramina, fenyletylamina i oktopamina. Konkurują one z dopaminą o miejsca na receptorach katecholaminowych [20]. Hipoteza fałszywych neuroprzekaźników jest obecnie kwestionowana z powodu braku dowodów na istnienie nieprawidłowości w zakresie mózgowego układu dopaminergicznego u chorych z marskością wątroby.

Objawy pozapiramidowe mogące towarzyszyć HE są wynikiem gromadzenia manganu i miedzi w jądrach podkorowych mózgu [21]. Istnieje opinia, że odkładanie manganu w jądrach jest mechanizmem adaptacyjnym rozwijającym się w odpowiedzi na deficyt dopaminy i noradrenaliny.

Stężenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (metabolit serotoniny) w mózgu chorych z HE 2–4-krotnie przekraczają normę [22]. Wyniki badań gęstości receptorów serotoninowych i innych metabolitów serotoniny wskazują na zwiększony obrót serotoniny w mózgu, bez wzrostu aktywności układu serotoninergericznego [22, 23].

Zaburzenia rytmu snu i czuwania występujące w HE mogą być efektem zmian metabolizmu melatoniny odpowiedzialnej za czynność „zegara biologicznego”. U chorych z marskością wątroby stwierdzono we krwi zwiększone stężenia melatoniny podczas dnia i przesunięcie nocnego szczytu melatoniny w kierunku godzin porannych [24].

U chorych z niewyrównaną marskością wątroby występuje subkliniczny stan zapalny, wynikający głównie z endotoksemii. Zjawisko to indukuje tak zwany zespół układowej odpowiedzi zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), którego konsekwencją jest pojawienie się w organizmie prozapalnych cytokin. Wysokie stężenia cytokin wydają się być najważniejszym czynnikiem patogenetycznym encefalopatii obserwowanej u chorych z posocznicą. Jednakże cytokiny o masie 15–20 kD nie przenikają przez barierę krw–mózg, która u chorych z HE nie ulega zmianom mor-

Tabela 2. Czterostopniowa klasyfikacja zaawansowania encefalopatii wątrobowej

Stopień	Stan świadomości	Intelekt i zachowanie	Badanie neurologiczne
0	Prawidłowy	Nieobecne lub minimalne zaburzenia pamięci, koncentracji uwagi, funkcji intelektualnych i koordynacji ruchowej	Brak odchyleń (<i>asterixis</i> nieobecny)
1	Zaburzenia rytmu snu i czuwania — nadmierna senność i/lub bezsenność	Słaba koncentracja uwagi Zmniejszone zdolności intelektualne — błędy w prostych działaniach matematycznych zapominanie Drażliwość, naprzemienne euforia i depresja	Dyskretny <i>asterixis</i> Zmiana charakteru pisma
2	Dezorientacja Ospalność i apatia	Zamazana mowa Znacznie upośledzone zdolności intelektualne, zmiany osobowości, zachowania niewłaściwe do sytuacji	Wyraźne <i>asterixis</i> i drżenie rąk Dyzartria Osłabienie odruchów ścięgniętych
3	Splątanie i senność (pacjenta można wybudzić)	Niezdolność wykonywania zadań intelektualnych Całkowita dezorientacja odnośnie czasu i miejsca Niepamięć wsteczna, okresowe napady szału, urojenia, mowa niezrozumiała	Wygórowane odruchy ścięgnięte Objaw Babińskiego Oczopląs, objawy pozapiramidowe
4	Śpiączka z reakcją lub bez reakcji na bodźce bólowe	Niemożliwe do oceny (śpiączka)	Sztwność odmóżdżeniowa Szerokie źrenice bez reakcji na światło

fologicznym. Bariere ą stanowią głównie komórki śródbłónka naczyńowego oraz wypustki astrocytów. Komórki te w stanie pobudzenia, wynikającego z sygnałów płynących z obwodowego układu neuroendokrynnego i immunologicznego, mogą być ródłem wytwarzania własnych mediatorów prozapalnych, takich jak IL-1 β (*interleukin*), TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*), IL-6 lub tlenek azotu. Związki te mogą także zwiększać przepuszczalność bariery krew–mózg. U chorych z marskością wątroby zespół SIRS indukuje lub nasila objawy klinicznie HE [25, 26]. Ryzyko wystąpienia i nasilenie MHE nie wykazuje związku z klinicznym zaawansowaniem marskości wątroby, lecz koreluje ze zwiększonymi stężeniami prozapalnych cytokin, głównie IL-1 i IL-6 oraz TNF- α [27].

OBJAWY KLINICZNE

Rozpoznanie HE przypada zwykle na zaawansowaną marskość wątroby i/lub duże nadciśnienie wrotne. Cechy niewyrównanej marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego są obecne w badaniu przedmiotowym (wodobrzusze, teleangiektazje, rumień dłoni, ginekomastia), badaniach laboratoryjnych (hipoalbuminemia, zwiększony wskaźnik INR [*international normalized ratio*], trom-

bocytopenia) i badaniu ultrasonograficznym (grubozłaznista struktura echa wątrobowego, splenomegalia). Rozpoznanie HE może sprawiać problemy u chorych z dotychczas nierozpoznaną marskością wątroby, z dyskretnymi objawami encefalopatycznymi lub w przypadku, gdy choroba uszkadzająca wątrobę także prowadzi do uszkodzenia centralnego układu nerwowego (np. choroba alkoholowa, choroba Wilsona).

Encefalopatia wątrobowa jest chorobą o bardzo zróżnicowanej symptomatologii. Najpowszechniej stosowaną klasyfikacją ciężkości HE jest 4-stopniowa skala według kryteriów West Haven (tab. 2). W pierwszym stopniu HE występują dyskretnie zmiany osobowości, zaburzenia dziennie-nocnego rytmu czuwania i pobudzenie psychomotoryczne. W drugim stopniu pojawiają się drżenie rąk, senność i nieadekwatne do sytuacji zachowanie. W trzecim stopniu pacjent zapada łatwo w sen, co znacznie utrudnia z nim kontakt. Czwarte stadium oznacza głęboką śpiączkę z hipotermią, nieobecnością reakcji na bodźce bólowe i wygórowanymi odruchami ścięgniętymi.

Funkcje kognitywne (poznawcze) mózgu pacjenta ocenia się w dwóch, niezależnych od siebie warstwach: stanu mentalnego oraz czynności neurofizjologicznych. Zaburzenia pierwszej warstwy są rozpoznawane na podsta-

wie dobrze przeprowadzonego wywiadu oraz badania neurologicznego, jednak bez zmian w zakresie świadomości i orientacji badanie lekarskie może być obciążone subiektywną oceną. Zaburzenia neuropsychiatrycznej warstwy kognitywnej nie są wykrywane w rutynowych badaniach, a dla ich ujawnienia stworzono liczne testy ukierunkowane na rozpoznanie deficytu uwagi, którego konsekwencją jest upośledzenie procesów uczenia się i wykonywania pracy wymagającej pamięci i zdolności koncentracji. Wielu pacjentów z wczesnymi postaciami HE wykazuje zaburzenia koordynacji wzrokowo-motorycznej i spowolnienie procesów myślowych. U podłoża tych anomalii leży zjawisko zaburzonego „hamowania odpowiedzi neuronalnej”.

Klasycznym objawem HE, występującym w 3. i 4. stopniu encefalopatii, jest grubofaliste drżenie rąk, które pojawia się w pozycji przeprostu w stawach nadgarstkowych (*asterixis*). Przyczyną drżenia są mimowolne krótkie przerwy w tonicznym skurczu mięśni, które wynikają z zaburzeń oscylacyjnych w przewodnictwie sieci neuronalnych. Objawu tego nie należy mylić z drżeniem rąk występującym u alkoholików. *Asterixis* polega na szybkich i powtarzających się ruchach dłoni i rozpostartych palców, które porównuje się do łopotania skrzydłami zranionego ptaka (łopotzące drżenie, ang. *flapping tremor*). Jeśli chory nie jest w stanie unieść rąk, nakazuje się mu zaciśnięcie dłoni na ręce lekarza. U pacjenta z *asterixis* siła uścisku oscyluje między uściskiem silnym i słabym (*milkmaid grip*). Ekwiwalentem *asterixis* są też drżenia języka. *Asterixis* nie jest objawem swoistym dla chorób wątroby, może bowiem występować u chorych z niewydolnością nerkową lub oddechową oraz zastoinową chorobą serca. Ponadto drżenie może być niepożądanym objawem przedawkowania niektórych leków (np. uspakajających, nasennych, przeciwdrgawkowych) lub zatrucia tlenkiem węgla.

W szczególnych przypadkach mogą w przebiegu HE pojawić się objawy ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. porażenie połowicze) lub objawy parkinsonowskie (sztywność mięśniowa, drżenie rąk), które wycofują się w trakcie leczenia. W drugim z wymienionych przypadków w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić spastyczny niedowład kończyn, będący konsekwencją uszkodzenia rdzenia kręgowego z powodu tak zwanej mielopatii wątrobowej.

Wzrost ciśnienia śródczaszkowego jest stałym objawem encefalopatii w ostrej niewydolności wątroby i może się także pojawić w marskości wątroby. W tych przypadkach głównym objawem mogą być drgawki. Późnym objawem HE jest słodko-stęchły zapach z ust (*foetor hepaticus*) — wynik obecności merkaptanów w powietrzu wydechowym.

MINIMALNA ENCEFALOPATIA WĄTROBOWA

Przedkliniczna lub minimalna HE (MHE) dotyczy 40–80% chorych z marskością wątroby. Ta postać HE nie może zostać rozpoznana na podstawie badania ogólnolekarskiego i neurologicznego, lecz wykrywa się ją za pomocą testów psychometrycznych (np. test łączenia liczb — test Reitana lub rysowania gwiazdy) oraz badań oceniających reakcję mózgu na światło lub dźwięk. Obecność i nasilenie MHE nie wykazują ścisłego związku z klinicznym zaawansowaniem marskości wątroby ani stężeniem surowiczym amoniaku. Podejrzewa się, że MHE jest wynikiem synergistycznego działania na mózg amoniaku i cytokin prozapalnych, ponieważ stężenia tych cytokin są wyższe u chorych z obecnością niż bez obecności MHE [27].

Chorzy z MHE zwykle nie mają trudności z zapamiętywaniem zdarzeń ani konstrukcją zdań czy wykonywaniem precyzyjnych czynności. Mają oni natomiast trudności z przedłużoną koncentracją uwagi na jednej czynności, poznawaniem nowych czynności, szybką reakcją i podejmowaniem decyzji wyboru (apraksja konstruktywna). Zaburzenia tych czynności upośledzają zdolność chorych do prowadzenia pojazdów mechanicznych i udziału w grach koncepcyjnych, a także utrudniają relacje interpersonalne. W badaniach zachowania się pacjentów z MHE za kierownicą stwierdzono, że łamią oni nieświadomie wiele przepisów kodeksu drogowego [28]. Istnieje podejrzenie, że MHE jest istotną przyczyną wypadków komunikacyjnych. W najbliższej przyszłości należy oczekiwać wprowadzenia dla chorych z marskością wątroby komputerowo wspomaganych testów psychometrycznych i stworzenia nowych regulacji prawnych ograniczających dostęp pacjentom z MHE do prowadzenia pojazdów mechanicznych. Wyniki badań wskazują, że MHE upośledza jakość życia, chociaż nie jest to stanowisko ogólnie akceptowane [28–30]. U chorych z MHE istnieje zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju klinicznie jawnej HE.

Tabela 3. Badania diagnostyczne wykonywane u chorych z encefalopatią wątrobową

Badanie	Komentarz
Stężenie amoniaku we krwi	Krew tętnicza Probówka w lodzie Oznaczenie do 30 min od pobrania
Tomografia komputerowa mózgu	Mała wartość diagnostyczna Służy do wykluczenia chorób organicznych
Rezonans magnetyczny mózgu	Mała wartość diagnostyczna
Badanie elektroencefalograficzne (EEG)	Mało swoiste dla HE, prawidłowy wynik nie wyklucza HE Zastępowanie czynności podstawowej (9–12 cykl/s) falami wolnymi o częstości 2–5 cykl/s, w tym falami trójfazowymi i falami delta
Indeks bispektralny	Modyfikacja EEG, nowe zastosowanie (dotychczas stosowany przez anestezjologów do oceny głębokości ogólnego znieczulenia)
Testy psychometryczne (test Reitana, test rysowania gwiazdy, test łączenia liczb i symboli, test labiryntu, PHES)	Wykrywają MHE Na wynik mają wpływ: znajomość testu, wiek, wykształcenie, pochodzenie etniczne
Krytyczna częstotliwość migotania	Ocenia funkcje wzrokowe i korowe, wykrywa MHE (niezadowalająca czułość)

MHE — minimalna encefalopatia wątrobową, PHES — skala punktowa zestawu 5 testów psychometrycznych

BADANIA DODATKOWE

U chorych z HE rutynowe badania laboratoryjne wskazują na niewydolność wątroby i dyselektrolitemię typową dla marskości wątroby (hiponatremia). Badanie stężenia we krwi glukozy, kreatyniny, mleczanów, a w uzasadnionych przypadkach także niektórych leków ma na celu wykluczenie encefalopatii o innej etiologii. Wartość badań stosowanych u chorych z HE podsumowano w tabeli 3.

Stężenie tętnicze amoniaku

Zwiększone stężenie amoniaku we krwi tętniczej jest obecne u zdecydowanej większości chorych z HE, jednak badanie to nie należy do rutynowego arsenału diagnostycznego. Stężenie amoniaku nie ma znaczenia predykcyjnego dla ostatecznego losu chorego. Badanie to nie jest swoiste dla HE, bowiem zwiększone stężenie amoniaku we krwi może występować u palaczy papierosów oraz u chorych znajdujących się we wstrząsie, z chorobami nerek, z infekcją dróg moczowych spowodowaną bakteriami ureazododatnimi (np. *Proteus mirabilis*), odżywianych parenteralnie, stosujących niektóre leki (kwas walproinowy, barbiturany, leki odurzające, mocznopędne), po zatruciu salicylanami, po spożyciu alkoholu lub po dużym wysiłku fizycznym [2, 31]. Ponadto wartość stężenia amoniaku zależy od siły zaciskania dłoni i używania opaski

zaciskowej przed pobraniem krwi, jak również od temperatury i czasu przechowywania krwi [31]. Zaleca się pobieranie krwi tętniczej, umieszczanie probówki w lodzie i wykonanie oznaczenia do 30 minut od jej pobrania. Stężenie amoniaku we krwi żyłnej ma małą wartość diagnostyczną. Ekspozycję mózgową najlepiej ocenia tętnicze ciśnienie parcjalne amoniaku gazowego, które można obliczyć, znając stężenie całkowite amoniaku i wartość pH krwi tętniczej [32]. U chorych z dyskretnymi objawami HE poposiłkowe stężenie amoniaku jest wartościowszym parametrem diagnostycznym niż jego stężenie oceniane na czczo. W badaniach klinicznych stężenie amoniaku oznacza się po standardowym posiłku lub po teście obciążenia glutaminą. W praktyce klinicznej tętnicze stężenie amoniaku bywa wartościowym badaniem w monitorowaniu wyników leczenia HE.

Testy psychometryczne

Czterostopniowa skala West-Haven, jak również badanie elektroencefalograficzne nie wykrywają dyskretnych zaburzeń neuropsychiatrycznych. W celu ich wykrycia stworzono wiele testów psychometrycznych, jednak nie znajdują one szerszego zastosowania w praktyce klinicznej. Powodem małej popularności tych testów jest brak swoistości w stosunku do HE, długi czas wykonania, niepewne wartości referencyjne oraz zależność wyniku od

wykształcenia, wieku i znajomości testu przez pacjenta. Najlepiej znanym badaniem psychometrycznym jest test łączenia liczb (test Reitana), który w badaniu przekrojowym dostarczył nieprawidłowe wyniki u 5–15% chorych z marskością wątroby [33]. Innymi prostymi badaniami posługującymi się wyłącznie ołówkiem i papierem są test labiryntu i test gwiazdy. Narzędzie stosowane w badaniach naukowych to *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES), który jest panelem 5 testów (jednym z nich jest test Reitana), oceniających percepcję wzrokową, orientację wzrokowo-przestrzenną, koncentrację uwagi, zdolność zapamiętywania cyfr oraz szybkość i dokładność wykonywania prostych zadań motorycznych, a więc czynności mózgu związanych ze strukturami korowymi i podkorowymi. Test wykonuje się przy łóżku chorego w ciągu 10–20 minut. Wszystkie składowe testu zostały wystandaryzowane w dużych grupach zdrowych ochotników (normy populacyjne można znaleźć pod adresem <http://www.redeh.org>). Skala ocen wynosi od +6 do –18 punktów. Wartość zerową, ujemną lub dodatnią przydziela się za wykonanie poszczególnych zadań podobnie, poniżej lub powyżej wartości jednego, dwóch lub trzech odchyień standardowych uzyskanych przez osoby zdrowe; PHES posiada wysoką czułość i swoistość w wykrywaniu łagodnej postaci HE, jeśli przyjmuje się –4 punkty jako moment odcięcia między wynikiem prawidłowym i nieprawidłowym. U ¼ chorych z nieprawidłowym wynikiem PHES nie stwierdzono klinicznych objawów HE [34].

Testy elektrofizjologiczne

U chorych z HE zapis elektroencefalograficzny (EEG) ujawnia obustronne, synchroniczne zmniejszenie częstości fal oraz wzrost ich amplitudy z jednoczesnym pojawieniem się fal trójfazowych i fal delta. Są to jednak zmiany występujące późno, obciążone niekorzystnym rokowaniem. Ocenę dyskretnych zmian w zapisie EEG umożliwia komputerowo wspomaganą analizę spektralną. Do przyłóżkowego monitorowania EEG może służyć analizator sygnału bispektralnego. Metoda ta w sposób zadowalający ocenia zmiany głębokości HE [35]. Należy jednak zaznaczyć, że EEG ocenia zaburzenia korowe, natomiast HE upośledza w równym lub większym stopniu funkcjonowanie ośrodków podkorowych, co jest przyczyną braku ścisłej korelacji między wynikami EEG i testów psychometrycznych.

Metoda „potencjałów wywołanych” jest oparta na badaniu czasu latencji między działaniem aferentnego bodźca o charakterze słuchowym, wzrokowym lub somatyczno-czuciowym a zewnętrznym zarejestrowanym sygnałem elektrycznym wywołanym przez synchroniczne salwy wyładowań elektrycznych, pochodzących z sieci neuronowych. Wydaje się, że test P300 rejestrujący odpowiedź elektryczną mózgu na bodziec słuchowy dobrze identyfikuje pacjentów z MHE [36]. U osób z MHE czas latencji reakcji mózgowej na „dziwne” dźwięki przekraczał 300 ms — wartość stanowiącą górną granicę normy dla osób zdrowych.

U chorych z marskością wątroby komórki nabłonka rzęskowego siatkówki, podobnie jak astrocyty, mają zdolność przekształcania amoniaku do glutaminy i ulegają podobnym do nich zmianom morfologicznym (gliopatia wątrobową). Obserwacje te dały asumpt do zastosowania u pacjentów z HE testu wzrokowego, zwanego krytyczną częstotliwością migotania (CFF, *critical flicker frequency*). Badanie to ocenia funkcjonowanie nerwu wzrokowego oraz kory wzrokowej i polega na określeniu częstotliwości migotania światła, przy której pacjent przestaje odróżniać migotanie od ciągłego świecenia. Urządzenie wysyła falę świetlną z częstotliwością od 25 do 60 Hz, a 38–39 Hz jest tą częstotliwością, która dobrze różnicuje pacjentów z MHE od chorych bez HE. Znacznie gorzej CFF wypada w różnicowaniu MHE od jawnej HE [37]. Zaletą testu są małe rozmiary aparatu, niezależność wyniku od badającego, a także wieku i wykształcenia pacjenta oraz możliwość wykonania badania przez personel medyczny niewyspecjalizowany w neurologii lub psychologii.

Zaburzenia hamowania odpowiedzi neuronalnej bada *Inhibitory Control Test* (ICT), który ocenia zdolność koncentracji uwagi i refleks, posługując się 1728 bodźcami i 212 obiektami, prezentowanymi na monitorze komputera przez zaledwie 13 minut. Program ten został udostępniony internetowo (http://www.hecme.tv/featured_topics/topics/ict_admin/index.cfm?cme_proj_id=2). Podobnie jak w przypadku CFF wynik ICT jest niezależny od wieku i stopnia edukacji pacjenta.

Badania obrazujące mózgu

Tomografię komputerową (TK) mózgu wykonuje się u chorych z klinicznie jawną encefalopatią, u których istnieją wątpliwości diagnostyczne, wymagające wykluczenia

zmian organicznych (np. zanik kory mózgowej, krwaki, guzy, ropień).

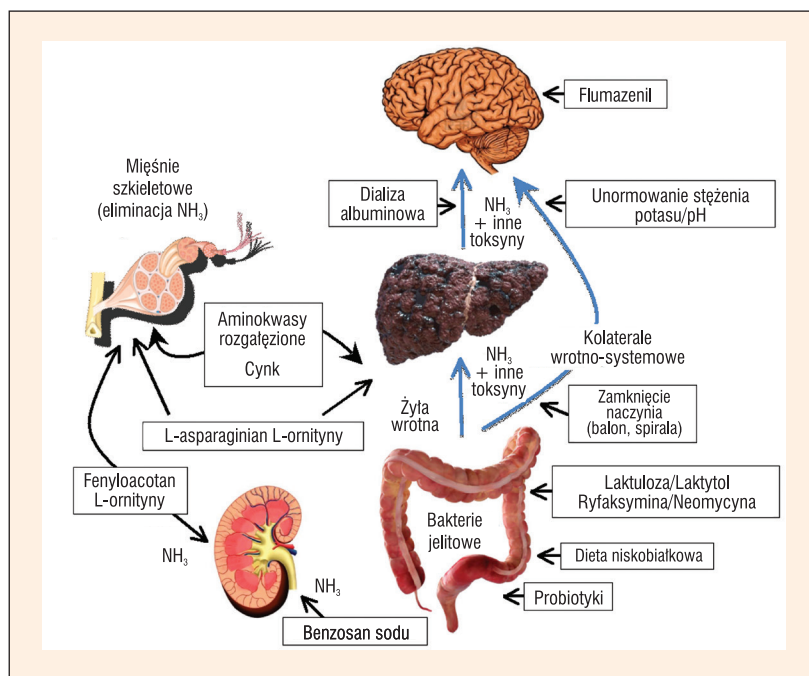
Magnetyczny rezonans (MR) ma większą zdolność rozpoznawania obrzęku mózgu niż TK, ale badanie to wykrywa jedynie zaawansowane stadia chorobowe. W fazie T1 charakterystyczną cechą jest silny sygnał w jądrach podkorowych mózgu, którego przyczyną jest gromadzenie manganu w tych strukturach mózgowych. Zjawisko to nie wykazuje jednak ścisłego związku z występowaniem HE [38].

Spektroskopia MR jest metodą pozwalającą na pomiar stężeń mózgowych neurometabolitów przy użyciu izotopów fosforu, węgla lub wodoru. W badaniach z użyciem protonu wodoru dowiedziono istnienia w mózgu chorych z HE zwiększonego stężenia glutaminy i zmniejszonego stężenia mioinozytolu [39]. Inne badania wykrywają zaburzenia metabolizmu mózgowego glukozy [40]. Badania spektroskopowe i dyfuzyjne mózgu przy użyciu MR dostarczają obiecujących wyników u chorych z HE, jednak dotychczasowe doświadczenia są niewystarczające do szerszej rekomendacji tych kosztownych metod diagnostycznych.

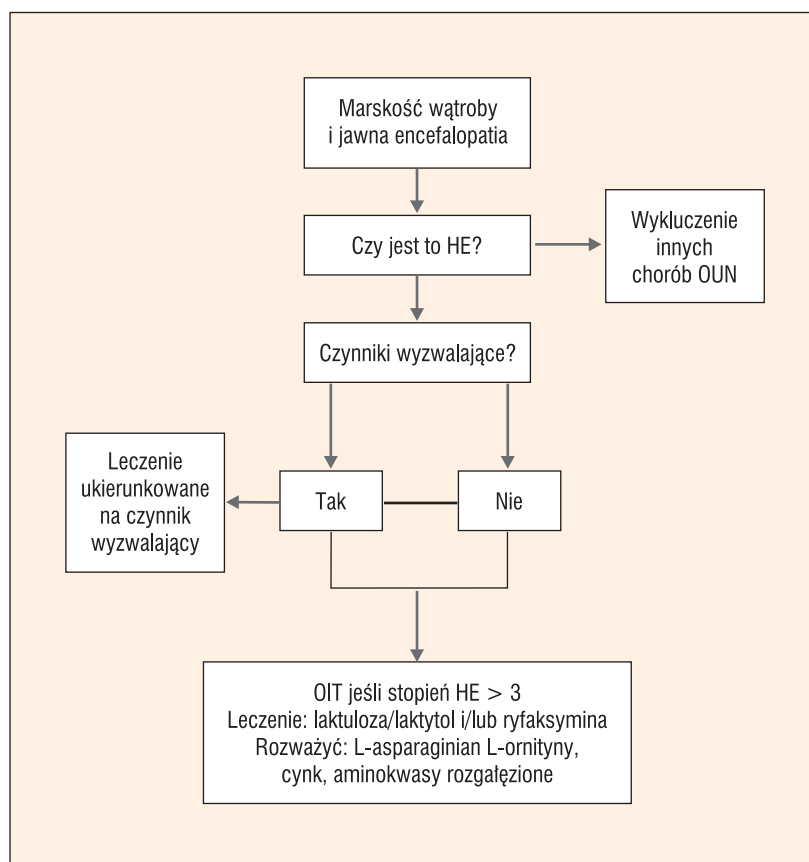
MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Aktualnie nie ma w pełni skutecznego leczenia HE, co częściowo wynika z niepełnego zrozumienia patogenezy tej choroby. Niektóre formy leczenia opierają się na pozytywnej ocenie w obserwacjach klinicznych, a inne na ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach. Tylko niewielka część leków stosowanych w HE przeszła pomyślnie próby w randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych. Przeszkodą w ocenie nowych leków jest duże zróżnicowanie kliniczne HE, brak standardowego leczenia oraz niechęć do stosowania placebo u tak poważnie chorych pacjentów. Potencjalne możliwości ingerencji w mechanizmy patofizjologiczne HE przedstawiono na rycinie 2, a zasady postępowania z chorym encefalopatycznym na rycinie 3.

Chorzy z zaawansowaną HE (stopień 3 i 4 wg skali West Haven) wymagają hospitalizacji, najlepiej na oddziale intensywnej opieki medycznej, bowiem mogą oni wymagać intubacji (ryzyko zachłystowego zapalenia płuc) lub wentylacji mechanicznej. Nawracające i trudne do leczenia epizody encefalopatyczne, podobnie jak stale utrzymująca się HE są wskazaniem do transplantacji wątroby, nawet w przypadku, gdy wartość MELD nie przekracza 15 punktów.



Rycina 2. Potencjalne możliwości terapeutycznej ingerencji w mechanizmy patogenetyczne encefalopatii wątrobowej (HE), prezentacja schematyczna; NH₃ — amoniak



Rycina 3. Algorytm postępowania w encefalopatii wątrobowej (HE) u chorych z marskością wątroby. HE — encefalopatia wątrobowa, OUN — ośrodkowy układ nerwowy, OIT — oddział intensywnej terapii

Tabela 4. Metaboliczne, infekcyjne i jatrogenne czynniki wywołujące encefalopatię wątrobową (HE)

Czynnik	Mechanizm	Przeciwdziałanie
Hipokaliemia (zasadowica)	Hipokaliemia zwiększa nerkową syntezę amoniaku Zasadowica zwiększa transport NH ₃ do mózgu	Podaż potasu dożylnie
Hiponatremia	Hiponatremia dilucyjna Na ≤ 125 mmol/l → obrzęk mózgu	Czasowe odstawienie diuretyków Ograniczenie objętości spożywanych płynów < 1 l/dobę Waptany?
Hipoglikemia	Neuroglikopenia	Częste oznaczanie glikemii, zwłaszcza u chorych pobudzonych Wlewy z 20% glukozy
Leki moczopędne	Hipowolemia	Dostosowanie dawek diuretyków do dobowego spadku masy ciała
Zespół wątrobowo-nerkowy	Retencja we krwi związków azotowych	Leczenie: glipresyna i albuminy
Paracenteza o dużej objętości	„Zespół pouпустowy”	W przypadku paracentezy > 5 l stosowanie albumin 8 g/l płynu
Zakażenia bakteryjne	Bakteriemia i endotoksemia, cytokiny prozapalne → zwiększony transport NH ₃ do mózgu, ↑ wazodylatacja trzewna → niedokrwienie mózgu	Empiryczna antybiotykoterapia
Krwawienie do przewodu pokarmowego	Hipowolemia ↑ Stężenie związków azotowych w jelicie Hipoksja mózgu i nerek	Glipresyna, somatostatyna Leczenie endoskopowe
Naczyniowe zespolenie wrotno-układowe (operacje, proteza TIPS)	↑ Przeciek wrotno-układowy krwi (↑ obciążenie mózgu NH ₃)	Dwucukier i antybiotyk (laktulol i ryfaksymina)
Zaparcie stolca	↑ Produkcja i wchłanianie neurotoksyn jelitowych	Laktuloza w odpowiedniej dawce eliminuje zaparcia
Niedożywienie	↓ Eliminacja NH ₃ przez mięśnie	Odżywianie enteralne/parenteralne
Niedoczynność tarczycy	Spowolnienie metabolizmu NH ₃	Podaż hormonów tarczycy
Zakrzep żyły wrotnej	↓ Perfuzja wątrobową, ↑ ciśnienia wrotnego	Leczenie przeciwzakrzepowe
Zabiegi operacyjne A	↑ Katabolizm białkowy, leki	Odżywianie enteralne/parenteralne
Leki sedatywne	Pobudzenie receptora benzodiazepinowego ↑ T _{1/2} leków (marskość wątroby)	Unikanie benzodiazepin

NH₃ — amoniak

Rozpoznanie czynników prowokujących wystąpienie HE

Chociaż zasadniczą przyczyną HE jest niewydolność wątroby i naczyniowe kolaterale wrotno-systemowe, to często rozwój HE jest nie tyle wynikiem gwałtownego pogorszenia funkcji wątroby, co pojawienia się dodatkowych czynników wywołujących to powikłanie, takich jak: hipowolemia spowodowana dużymi dawkami leków moczopędnych, biegunką, krwawieniem z przewodu pokarmowego, zakażenie bakteryjne, zasado-

wica hipokaliemiczna, spożycie posiłku bogatobiałkowego, zaparcie, niedotlenienie lub stosowanie leków nasennych i uspokajających (tab. 4). Chorzy z zaawansowaną marskością wątroby są wrażliwi na nawet niewielkie dawki benzodiazepin, co wynika ze zwiększonego napięcia układu GABA-ergicznego, hamującego czynności ośrodkowego układu nerwowego. Najważniejszym i pierwszym krokiem w terapii HE jest rozpoznanie czynników odpowiedzialnych za jej wystąpienie, bowiem ich eliminacja może doprowadzić do szybkiego ustąpienia objawów HE.

Leczenie pobudzenia psychoruchowego

Jednym z objawów HE może być pobudzenie psychoruchowe, kiedy pacjent stanowi zagrożenie dla siebie i osób opiekujących się nim. Leczenie farmakologiczne stosuje się wyłącznie wtedy, gdy łagodne środki przymusu fizycznego nie są wystarczające. W leczeniu preferuje się haloperidol. Wśród benzodiazepin można rozważyć lorazepam, którego okres półtrwania jest znacznie krótszy od diazepamu. U pacjenta pobudzonego należy wykluczyć hipoglikemię i zespół odstawienia alkoholowego.

Zmniejszenie wytwarzania amoniaku

Większość terapeutycznych strategii u chorych z HE koncentruje się na obniżeniu stężenia amoniaku we krwi w wyniku zahamowania produkcji i wchłaniania jelitowego tego związku bądź modyfikacji jego metabolizmu. Cele te są głównie realizowane za pomocą syntetycznych dwucukrów i/lub antybiotyku niewchłaniającego się z przewodu pokarmowego oraz L-asparaginy i L-ornityny. Istotną rolę terapeutyczną odgrywa wyrównanie hipokaliemii (jeśli jest obecna), bowiem niskie stężenie potasu sprzyja nerkowej produkcji amoniaku. Ponadto zasadowica, która towarzyszy hipokaliemii ułatwia transport amoniaku do centralnego układu nerwowego (konwersja NH_4^+ do gazowego NH_3).

Laktuloza (beta-galaktozydofruktoza) i laktytol (beta-galaktozydosorbitol) są syntetycznymi dwucukrami, które nie ulegają metabolizmowi w świetle przewodu pokarmowego (brak swoistych dwusacharaz na błonie kosmków jelita cienkiego). W jelicie grubym związki te są rozkładane w procesie fermentacji przez beztlenową florę bakteryjną (głównie *Bacteroides spp*) do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (kwasu mlekowego i octowego), które zmniejszają odczyn pH w świetle jelita. Zakwaszanie treści jelitowej sprzyja transformacji amoniaku do niewchłanianego z jelit jonu amonowego (NH_4^+), co w konsekwencji prowadzi do wzrostu wydalania ze stolcem azotu i obniżenia stężenia amoniaku we krwi. Pomocniczym mechanizmem działania laktulozy i laktytolu jest efekt przeczyszczający (biegunka osmotyczna) oraz modyfikacja jelitowej flory bakteryjnej w kierunku zastępowania bakterii ureazododatnich bakteriami z rodziny *Lactobacillus* [41]. Należy jednak stwierdzić, że dotychczas nie wiadomo, które z wyżej wymienionych działań dwucukrów ma decydujące znaczenie w leczeniu HE.

Laktuloza w dawce dobowej 45–90 g (30 ml 2–4 dziennie) powoduje mierną poprawę kliniczną u około 80% pacjentów. Uznaje się, że dawka jest skuteczna, jeśli dobową liczbą wypróżnień o luźnej konsystencji wynosi 2–3 [42]. Warunkiem właściwego dawkowania laktulozy jest dobra współpraca z pacjentem, trudna do osiągnięcia w przypadku HE. Z powodu powstawania podczas fermentacji jelitowej produktów gazowych objawami niepożądanymi laktulozy są biegunka, kurczowe bóle i wzdęcia brzucha oraz nudności. Duże dawki laktulozy/laktytolu mogą spowodować odwodnienie, wzrost stężenia kreatyniny we krwi i hipernatremię. Laktuloza może być także podawana we wlewach doodbytniczych. W randomizowanym badaniu, w którym uczestniczyło 20 pacjentów wlewy z 20% laktulozy lub laktytolu o objętości 1–3 l były skuteczniejsze w zwalczaniu objawów HE niż wlewy z czystej wody [43]. Badanie to dowodzi, że zakwaszenie jelita jest ważniejsze niż efekt przeczyszczający tego leku. Podawanie laktulozy/laktytolu przez zgłębnik dożołądkowy lub we wlewach doodbytniczych jest postępowaniem z wyboru u pacjentów znajdujących się w stanie śpiączki. Wlewy doodbytnicze laktulozy rozpuszczonej w wodzie są szczególnie wskazane u chorych nieoddających stolca,

Laktuloza lub laktytol stanowią obecnie terapię z wyboru u chorych z klinicznie jawną HE. Na podstawie przeglądu systematycznego dotychczasowych badań stwierdzono, że leki te skuteczniej łagodzą objawy HE niż placebo (ryzyko względne braku poprawy wynosi 0,62 (95%CI [confidence interval] 0,46–0,84), jednak nie oznacza to wydłużenia czasu przeżycia pacjentów [44]. Sugeruje się również, że stosowanie laktulozy jest korzystne w MHE [45]. W tej postaci choroby decyzję o stosowaniu laktulozy powinno się podejmować na podstawie wyników testów psychometrycznych i stopnia upośledzenia jakości życia pacjenta. Laktytol jest równie skuteczny co laktuloza i wyżej oceniany przez chorych ze względu na lepszy smak oraz rzadziej występujące objawy niepożądane [46]. W razie braku odpowiedzi na laktulozę/laktytol dodaje się antybiotyk (rifaksyminę lub neomycynę) bądź L-asparaginian L-ornityny.

Laktuloza może też posiadać znaczenie prewencyjne w nawrotowej HE. W kontrolowanym placebo badaniu obejmującym 140 pacjentów z przebytą HE, którym podawano laktulozę (30–60 ml w 2–3 podzielonych dawkach) epizody HE w czasie 14-miesięcznej obserwacji zdarzały się znacznie rzadziej niż

w grupie placebo (20% v. 47%) [47]. Podobne działanie do syntetycznych dwucukrów może posiadać laktoza, jednak dotyczy to wyłącznie pacjentów z niedoborem laktazy (brak jelitowego metabolizmu laktozy).

Tradycyjną metodą leczenia HE, zmierzającą do zmniejszenia stężenia amoniaku we krwi, jest ograniczenie podaży białka w diecie. Wyniki ostatnich badań podważają jednak znaczenie restrykcji białkowych w leczeniu HE u chorych z marskością wątroby, która jest chorobą odpowiedzialną za stan zwiększonego katabolizmu białkowego. W badaniu randomizowanym nie stwierdzono różnicy w stanie klinicznym pacjentów z umiarkowanym (0,8 g/kg) i większym ograniczeniem podaży białka w diecie [48]. Ponadto u chorych z HE na tle alkoholowego zapalenia wątroby dieta wysokobiałkowa miała korzystny wpływ na ustępowanie zaburzeń neuropsychiatrycznych [49]. W praktyce klinicznej pacjenci z HE stopnia 3 i 4 nie są żywieni doustnie, lecz gdy dojdzie do poprawy stanu neurologicznego mogą oni otrzymać dietę pełnokaloryczną bez ograniczeń białkowych. Zwykle dieta zawierająca 1,2 g białka/kg masy ciała jest dobrze tolerowana, zwłaszcza jeśli przeważają w niej białka pochodzenia roślinnego lub rybnego, zawierające mało aminokwasów aromatycznych. Ograniczenie podaży białka stosuje się obecnie wyłącznie u pacjentów nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne oraz u chorych z objawami HE występującymi po zabiegach naczyniowych typu shunt lub implantacji protezy naczyniowej TIPS. W razie wyraźnej nietolerancji białka opcją leczniczą jest stosowanie diety niskobiałkowej wzbogaconej w aminokwasy o łańcuchu rozgałęzionym. Takie aminokwasy znajdują się w potrawach mlecznych i warzywach, a ich wykorzystanie w procesie syntezy białka znajduje się pod kontrolą insuliny. Ze względu na fakt, że w marskości wątroby występuje zjawisko insulinooporności, chorzy mogą wymagać zastosowania małych dawek insuliny.

Przez wiele lat podstawową metodą leczenia HE było stosowanie słabo wchłanialnego z jelita antybiotyku — neomycyny, w dawce 1–2 g na dobę. W badaniu z 1977 roku stwierdzono podobną skuteczność neomycyny w łagodzeniu objawów neuropsychiatrycznych HE do laktulozy [50], a w badaniu z 1997 roku do ryfaksyminy [51]. W tym ostatnim badaniu stwierdzono istotne zmniejszanie stężenia amoniaku przez obydwa leki. Z kolei w randomizowanym badaniu 39 pacjentów z klinicznie

jawną HE neomycyna nie wykazała wyższości nad placebo [52]. Biorąc pod uwagę potencjalną toksyczność neomycyny (ototoksyczność, nefrotoksyczność), antybiotyk ten jest obecnie mało popularną metodą leczenia HE, zwłaszcza w razie konieczności jego długotrwałego stosowania. Ostatnio więcej uwagi poświęca się bezpieczniejszym antybiotykom (zwłaszcza ryfaksyminie), posiadającym w swoim spektrum działania ureazododatnie bakterie tlenowe i/lub beztlenowe. Metronidazol z racji wątrobowego metabolizmu i wyłącznego oddziaływania na bakterie beztlenowe nie jest obecnie obiektem zainteresowania w terapii HE. Główną obawą, która towarzyszy długotrwałemu stosowaniu antybiotyków jest możliwość pojawienia się lekoopornych szczepów bakteryjnych oraz wystąpienia grzybicy przewodu pokarmowego lub zapalenia jelita spowodowanego bakterią *Clostridium difficile*.

Metaanaliza 5 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem ryfaksyminy wskazuje, że antybiotyk ten stosowany w dawce 3×400 mg lub 2×550 mg posiada podobną skuteczność w leczeniu HE do laktulozy/laktytolu, lecz jest lepiej tolerowany przez chorych [53]. W ocenie skuteczności terapeutycznej ryfaksyminy nie ustępuje również neomycynie [51]. Zaletą ryfaksyminy jest niszczenie bakterii ureazododatnich bez indukowania bakteryjnej oporności wobec tego antybiotyku, jeśli podaje się go w trybie cyklicznym. Sześciomiesięczna obserwacja pacjentów zażywających ryfaksyminę w dawce 2×550 mg wskazuje, że lek ten zmniejsza o około 50% prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu nawrotowej HE [54]. W innych badaniach stosowanie ryfaksyminy wiązało się poprawą jakości życia i poprawą wyniku testu oceniającego zdolność do prowadzenia samochodu u pacjentów z MHE [28, 55]. W niektórych ośrodkach ryfaksymina jest lekiem pierwszego wyboru w terapii HE i prewencji nawrotu tej choroby. Uważa się, że relatywnie wysokie koszty leczenia rifaksyminą mogą zostać odzyskane w wyniku krótszej hospitalizacji pacjentów niż ma to miejsce u chorych leczonych laktulozą. Aktualnie optymalną metodą leczenia wydaje się połączenie ryfaksyminy z laktytolem. Leczenie to pozwala na zmniejszenie dawki dwucukrów, co istotnie poprawia ich tolerancję.

Zmniejszenie syntezy amoniaku przez ureazododatnie bakterie i nabłonek jelitowy można osiągnąć przez zmianę składu jelitowej flory bakteryjnej za pomocą wprowadzenia

do przewodu pokarmowego probiotyków (np. *Lactobacillus acidophilus* lub *Bifidobacterium*) i prebiotyków (np. błonnik). Probiotyki zakwaszają środowisko jelitowe i przeciwdziałają zaparciom. We wtórnej profilaktyce HE probiotyki w niezaślepionej próbie klinicznej wykazały podobną skuteczność do laktulozy i przewagę nad placebo [56]. Bardziej wymierne korzyści kliniczne wynikające ze stosowania probiotyków nie zostały jeszcze udowodnione.

Akarboza jest inhibitorem glikozydazy, hamującym transformację węglowodanów do monocukrów (lek przeciwcukrzycowy). Lek ten hamuje rozrost jelitowej flory bakteryjnej wytwarzającej amoniak. Zgodnie z oczekiwaniem akarboza zmniejsza stężenie amoniaku we krwi u chorych z marskością wątroby, jednak doświadczenia w leczeniu HE są nadal skąpe.

Zwiększenie metabolizmu/eliminacji amoniaku

U chorych z hiperamonemią, którzy są odwodnieni, samo nawodnienie powoduje spadek stężenia amoniaku we krwi (większa objętość dystrybucji NH₃) i poprawę stanu neurologicznego. Amoniak jest eliminowany z ustroju przez wątrobę w procesie wytwarzania mocznika w hepatocytach strefy obwodowej płacików wątrobowych oraz w procesie syntezy glutaminy z glutaminianu, która odbywa się w hepatocytach strefy centralnej płacika wątrobowego i mięśniach szkieletowych. U chorych z marskością wątroby zdolność tego narządu do oczyszczania krwi z amoniaku jest ograniczona. Lekiem usprawniającym metabolizm wątrobowy i pozawątrobowy amoniaku jest *L-asparaginian L-ornityny* (LOLA) — mieszanina 2 aminokwasów. Ornityna jest substratem cyklu mocznikowego, będąc jednocześnie aktywatorem syntetazy karbamylfosforanowej (enzym cyklu mocznikowego). *L-asparaginian L-ornityny* zwiększa podaż glutaminianu, ułatwiając eliminację amoniaku w mięśniach szkieletowych (produktem końcowym jest glutamina). Lek ten może być podawany na drodze doustnej lub dożylniej. W kilku badaniach kontrolowanych dowiedziono, że LOLA (HepaMerz®) jest skuteczny w leczeniu łagodnej postaci HE, a odzwierciedleniem jego efektywności było zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi, zarówno na czczo, jak i po posiłku oraz poprawa w zakresie objawów HE lub jakości życia [57–60]. W badaniach stosowano dawkę 18–20 g we wlewie dożylnym trwającym 4 godziny (czas leczenia 5–7 dni). W badaniach

tych nie porównywano LOLA z laktulozą, jak również nie oceniano skuteczności tego leku w zaawansowanej HE. Realną obawą jest wzrost syntezy nerkowej i jelitowej amoniaku z glutaminy bezpośrednio po odstawieniu LOLA. Z tego powodu bierze się pod uwagę łączenie LOLA z fenylooctanem L-ornityny, który uniemożliwia recyrkulację amoniaku w wyniku eliminacji nerkowej kompleksu ornityna-glutamina.

Innym związkiem obniżającym stężenie amoniaku jest benzoesan sodu (niezarejestrowany w Unii Europejskiej). Lek ten łatwo reaguje z glicyną i na każdy 1 mol podanego benzoesu sodu przypada 1 mol wydalonego z moczem azotu. Benzoesan sodu jest stosowany z dobrym rezultatem u noworodków z hiperamonemią spowodowaną wrodzonym niedoborem enzymów cyklu mocznikowego. W badaniach klinicznych u chorych z HE benzoesan sodu był równie skuteczny co laktuloza, jednak znaczna różnica cen obydwu leków faworyzuje stosowanie laktulozy.

Dializa albuminowa zastosowana w różnych modyfikacjach (MARS [*Molecular Adsorbents Recirculation System*], Prometheus, SPAD [*Single Pass Albumin Dialysis*]) jest metodą eliminowania z krwi związków rozpuszczalnych w wodzie i adsorbowanych na albuminach, do których należą toksyny jelitowe, w tym amoniak. W badaniu z użyciem systemu MARS osiągnięto u chorych z HE w wyniku 5-dniowej kuracji szybszą poprawę w zakresie objawów neuropsychiatrycznych w porównaniu do leczenia standardowego [61]. Metoda ta może być użyteczna w leczeniu chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby.

Leczenie oparte na hipotezie fałszywych neuroprzekazników

Aminokwasy o łańcuchu rozgałęzionym są użyteczne w detoksykacji amoniaku odbywającej się zarówno w wątrobie, jak i w mięśniach szkieletowych. Leczenie chorych z HE zmierza do zmiany niekorzystnego stosunku we krwi AK aromatycznych do AK rozgałęzionych, głównie za pomocą dożylniej lub doustnej podaży AK o łańcuchu rozgałęzionym.

Odżywianie parenteralne preparatami o wysokiej zawartości AK o łańcuchu rozgałęzionym i niskiej zawartości AK aromatycznych miało w badaniach z randomizacją korzystny efekt na stan neuropsychiatryczny pacjentów z HE, jednak badania nie były porównywalne w aspekcie składu preparatu, wyboru chorych i czasu leczenia

[62, 63]. Badania dotyczące doustnej suplementacji rozgałęzionych AK dostarczyły sprzecznych wyników. Uważa się, że ta forma leczenia może być przydatna u chorych z łagodną postacią HE i małą masą mięśniową, którzy nie tolerują podaży białka. Eksperci bazy Cochrane na podstawie analizy 37 badań nie znajdują usprawiedliwienia dla rekomendacji dożylnego, enteralnego lub doustnego podawania suplementów zawierających AK o łańcuchu rozgałęzionym u chorych z marskością wątroby [63]. Eksperci nisko ocenili jakość dotychczas przeprowadzonych badań skuteczności tych preparatów.

Flumazenil — antagonist receptor benzodiazepinowy był oceniany w 12 badaniach kontrolowanych, w których wzięło udział 765 pacjentów z HE [64]. U części chorych z zaawansowaną HE lek powodował częściowe przywrócenie świadomości już po kilku minutach od wstrzyknięcia, jednak u większości chorych po 2–4 godzinach stan neurologiczny powracał do stanu wyjściowego. Zaledwie krótkotrwała poprawa kliniczna oraz obniżanie progu drgawkowego sprawiają, że flumazenil nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zaawansowanej HE, jednak może być użyteczny u chorych, którzy zapadli w śpiączkę po zastosowaniu benzodiazepin.

Inne metody leczenia

U wielu chorych z marskością wątroby występuje niedobór minerałów rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym cynku, który jest kofaktorem niektórych enzymów biorących udział w cyklu mocznikowym. Poza tym cynk znajduje się w pęcherzykach presynaptycznych zakończeń neuronalnych, stąd niedobór cynku może mieć niekorzystny wpływ na funkcje kanałów jonowych i procesy neurotransmisji. Na razie informacje o korzystnym wpływie soli cynku na HE pochodzą wyłącznie z opisów kazuistycznych [65, 66]. W przypadku obniżonego stężenia cynku we krwi zaleca się jego suplementację w dawce 600 mg dziennie.

Zmiana rytmu snu i czuwania jest częstym objawem HE. Może ona wynikać z zaburzeń okołodobowego rytmu uwalniania melatoniny z szyszynki. Próby unormowania dobowych stężeń melatoniny nie przyniosły ewidentnych korzyści klinicznych u chorych z marskością wątroby. Próby stosowania L-karnityny, memantyny — antagonisty układu glutaminergicznego oraz antagonistów receptora opioidowego lub serotoninowego znajdują się nadal w stadium badań eksperymentalnych [67–69].

Piśmiennictwo

1. Moriaki H., Shiraki M., Junpei Iwasa J. i wsp. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 858–863.
2. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. i wsp. Hepatic encephalopathy — definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716–721.
3. Schiano T.D. Treatment options for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 16S–21S.
4. Gupta A., Dhiman R.K., Kumari S. i wsp. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 858–863.
5. Blei A.T. *Helicobacter pylori*, harmful to the brain? *Gut* 2001; 48: 590–591.
6. Moroni F., Carpenedo R., Venturini I. i wsp. Oxindole in pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Lancet* 1998; 351: 1861.
7. Riggio O., Mannaioni G., Ridola L. i wsp. Peripheral and splanchnic indole and oxindole levels in cirrhotic patients: a study on the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1374–1381.
8. Blei A.T., Olafsson S., Therrien G. i wsp. Ammonia-induced brain edema and intracranial hypertension in rats after portacaval anastomosis. *Hepatology* 1994; 19: 1437–1444.
9. Wright G., Soper R., Brooks H.F. i wsp. Role of aquaporin-4 in the development of brain oedema in liver failure. *J. Hepatol.* 2010; 53: 91–97.
10. Laubenberger J., Häussinger D., Bayer S. i wsp. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1610–1616.
11. Albrecht J., Norenberg M.D. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006; 44: 788–794.
12. Ahboucha S., Pomier-Layrargues G., Mamer O. i wsp. Increased levels of pregnenolone and its neuroactive metabolite allopregnanolone in autopsied brain tissue from cirrhotic patients who died in hepatic coma. *Neurochem. Int.* 2006; 49: 372–378.
13. Michalak A., Rose C., Butterworth J. i wsp. Neuroactive amino acids and glutamate (NMDA) receptors in frontal cortex of rats with experimental acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24: 908–913.
14. Chan H., Hazell A.S., Desjardins P. i wsp. Effects of ammonia on glutamate transporter (GLAST) protein and mRNA in cultured rat cortical astrocytes. *Neurochem. Int.* 2000; 37: 243–248.
15. Larsen F.S., Gottstein J., Blei A.T. Cerebral hyperemia and nitric oxide synthase in rats with ammonia-induced brain edema. *J. Hepatol.* 2001; 34: 548–554.
16. Mans A.M., Biebuyck J.F., Davis D.W. i wsp. Regional cerebral glucose utilization in rats with portacaval anastomosis. *J. Neurochem.* 1983; 40: 986–991.
17. James J.H., Escourrou J., Fischer J.E. Blood-brain neutral amino acid transport activity is increased after portacaval anastomosis. *Science* 1978; 200: 1395–1397.

18. Grippon P, Le Poncin Lafitte M., Boschat M. i wsp. Evidence for the role of ammonia in the intracerebral transfer and metabolism of tryptophan. *Hepatology* 1986; 6: 682–686.
19. Ferenci P, Wewalka F. Plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *J. Neural. Transm. Suppl* 1978; 87–89.
20. Fischer J.E., Baldessarini R.J. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971; 2: 75–80.
21. Montes S., Alcaraz-Zubeldia M., Muriel P. i wsp. Striatal manganese accumulation induces changes in dopamine metabolism in the cirrhotic rat. *Brain Res.* 2001; 891: 123–129.
22. Yurdaydin C., Hörtnagl H., Steindl P. i wsp. Increased serotonergic and noradrenergic activity in hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure. *Hepatology* 1990; 12: 695–700.
23. Yurdaydin C., Herneth A.M., Püspök A. i wsp. Modulation of hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure by serotonin antagonists. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 8: 667–671.
24. Steindl P.E., Finn B., Bendok B. i wsp. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 274–277.
25. Shawcross D.L., Wright G., Olde Damink S.W. i wsp. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain. Dis.* 2007; 22: 125–138.
26. Shawcross D.L., Davies N.A., Williams R. i wsp. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2004; 40: 247–254.
27. Montoliu C., Piedrafita B., Serra M.A. i wsp. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 272–279.
28. Bajaj J.S., Heuman D.M., Wade J.B. i wsp. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478–487.
29. Loria A., Escheik C., Gerber N.L. i wsp. Quality of life in cirrhosis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2013; 15: 301.
30. Wunsch E., Szymanik B., Post M. i wsp. Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis: a prospective study. *Liver Int.* 2011; 31: 980–984.
31. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann. Intern. Med.* 1963; 58: 1–24.
32. Kramer L., Tribl B., Gendo A. i wsp. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000; 31: 30–34.
33. Amodio P., Del Piccolo F., Marchetti P. i wsp. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999; 29: 1662–1667.
34. Elsass P., Christensen S.E., Mortensen E.L. i wsp. Discrimination between organic and hepatic encephalopathy by means of continuous reaction times. *Liver* 1985; 5: 29–34.
35. Dahaba A.A., Worm H.C., Zhu S.M. i wsp. Sensitivity and specificity of bispectral index for classification of overt hepatic encephalopathy: a multicentre, observer blinded, validation study. *Gut* 2008; 57: 77–83.
36. Kullmann F., Hollerbach S., Holstege A. i wsp. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J. Hepatol.* 1995; 22: 101–110.
37. Torlot F.J., McPhail M.J., Taylor-Robinson S.D. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 527–536.
38. Krieger S., Jauss M., Jansen O. i wsp. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 147–155.
39. Geissler A., Lock G., Fründ R. i wsp. Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatology* 1997; 25: 48–54.
40. Weissenborn K., Ahl B., Fischer-Wasels D. i wsp. Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *Gut* 2007; 56: 1736–1742.
41. Riggio O., Varriale M., Testore G.P. i wsp. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J. Clin. Gastroenterol.* 1990; 12: 433–436.
42. Ferenci P., Herneth A., Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin. Liver. Dis.* 1996; 16: 329–338.
43. Uribe M., Campollo O., Vargas F. i wsp. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987; 7: 639–643.
44. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; CD003044.
45. Prasad S., Dhiman R.K., Duseja A. i wsp. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549–559.
46. Blanc P., Daures J.P., Rouillon J.M. i wsp. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992; 15: 222–228.
47. Sharma B.C., Sharma P., Agrawal A. i wsp. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885–891.
48. Córdoba J., López-Hellín J., Planas M. i wsp. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J. Hepatol.* 2004; 41: 38–43.
49. Morgan T.R., Moritz T.E., Mendenhall C.L. i wsp. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. *J. Am. Coll. Nutr.* 1995; 14: 152–158.
50. Conn H.O., Leevy C.M., Vlahcevic Z.R. i wsp. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72: 573–583.
51. Miglio F., Valpiani D., Rossellini S.R. i wsp. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 1997; 13: 593–601.
52. Strauss E., Tramote R., Silva E.P. i wsp. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 542–545.
53. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H. i wsp. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20: 1064–1070.

54. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A. i wsp. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1071–1081.
55. Sanyal A., Younossi Z.M., Bass N.M. i wsp. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy — a double-blind placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 853–861.
56. Agrawal A., Sharma B.C., Sharma P. i wsp. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1043–1050.
57. Staedt U., Leweling H., Gladisch R. i wsp. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J. Hepatol.* 1993; 19: 424–430.
58. Kircheis G., Nilius R., Held C. i wsp. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351–1360.
59. Stauch S., Kircheis G., Adler G. i wsp. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J. Hepatol.* 1998; 28: 856–864.
60. Fleig W.E., Kircheis G., Spengler D. i wsp. Placebo-controlled, double-blind evaluation of L-ornithine-L-aspartate (LOLA) granules in patients with cirrhosis and subclinical (SHE) or mild overt hepatic encephalopathy (abstract). *J. Hepatol.* 1999; 31: WP3/1.
61. Hassanein T.I., Tofteng F., Brown R.S. Jr i wsp. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853–1862.
62. Naylor C.D., O'Rourke K., Detsky A.S. i wsp. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1033–1042.
63. Als-Nielsen B., Koretz R.L., Kjaergard L.L. i wsp. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001939.
64. Als-Nielsen B., Kjaergard L.L., Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002798.
65. Marchesini G., Fabbri A., Bianchi G. i wsp. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 1084–1092.
66. Van der Rijt C.C., Schalm S.W., Schat H. i wsp. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991; 100: 1114–1118.
67. Hearn T.J., Coleman A.E., Lai J.C. i wsp. Effect of orally administered L-carnitine on blood ammonia and L-carnitine concentrations in portacaval-shunted rats. *Hepatology* 1989; 10: 822–828.
68. Vogels B.A., Maas M.A., Daalhuisen J. i wsp. Memantine, a noncompetitive NMDA receptor antagonist improves hyperammonemia-induced encephalopathy and acute hepatic encephalopathy in rats. *Hepatology* 1997; 25: 820–827.
69. Yurdaydin C., Li Y., Ha J.H. i wsp. Brain and plasma levels of opioid peptides are altered in rats with thioacetamide-induced fulminant hepatic failure: implications for the treatment of hepatic encephalopathy with opioid antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 273: 185–192.